Aus der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik des Allerheiligen-Hospitals zu Breslau
Leiter: Prof. Dr. Jung

Untersuchungen über die Saponin- und Saponin-Collargolanämie des Kaninchens und ihre Auswirkungen auf die Tonsillen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnheilkunde
bei der Hohen Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Lothar Müller

Breslau 1939
Druck: Hochschulverlag Karl Vater, Breslau 5, Siebenhufener Str. 11-15

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Breslau

Dekan: Prof. Dr. Gutzeit

I. Berichterstatter: Prof. Dr. Jung

II. Berichterstatter: Prof. Dr. Perwitzschky

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Lehre von der fokalen Infektion, d. h. von Herden, die ohne selbst Beschwerden zu machen die Ursache für schwere Allgemeinerkrankungen sind, ist zwar noch verhältnismäßig neu, aber heute wohl allgemein anerkannt. Erkrankungen der Tonsillen spielen unter den in Frage kommenden Herden (Zähne, Nebenhöhlen der Nase, Mittelohr, Adnexe des weiblichen und männlichen Genitalapparates u. a.) die größte Rolle. Wegen der großen Gefahr neigt man auch jetzt immer mehr zu einer radikalen Entfernung solcher Herde. So ist heute die Indikation zur chirurgischen Entfernung der Tonsillen gegeben: (1)

1. bei lokalen Erkrankungen
   a) bei rezidivierenden Anginen und peritonsillären Abszessen,
   b) bei der chronischen Tonsillitis,
   c) bei bestehenden peritonsillären Abszessen;
2. bei Erkrankung, die oft von den Tonsillen entfernt auftreten, aber mit größter Wahrscheinlichkeit mit Veränderungen an den Tonsillen in Zusammenhang stehen, also z. B. bei Sepsis, Herzerkrankungen, Nephritis akuta und chronica, Polyarthritis rheumatica, Anämien u. v. a. Diese Erkrankungen können durch Beseitigung der Tonsillen geheilt werden. Uns interessierten unter den genannten Erkrankungen vor allem die Anämien. Für sie gibt es nämlich zwei mögliche Beziehungen zu den Tonsillen:

1. Die Anämie ist als Folge der Tonsillenerkrankung anzusprechen und die üblichen therapeutischen Maßnahmen (Arsen, Eisen) werden in einem solchen Falle versagen und erst nach Beseitigung der Herde wird es zur Besserung kommen.
2. Durch die geschwächte Widerstandsfähigkeit des Anämischen werden die Tonsillen empfindlich gegen eine Infektion und diese kann sich sekundär etablieren. Im zweiten Falle wird die Entfernung der Tonsillen zwar noch gelegentlich indiziert sein, wenn sich die oben erwähnten lokalen Erkrankungen anschließen. Hinsichtlich der Folgeerkrankungen aber werden sie nicht zu dem gewünschten Erfolge führen. Erhöhte Infektionsbereitschaft kann sich auf zwei Wegen entwickeln:

1. Die erhöhte Anfälligkeit ist allgemein und zeigt sich dann zufällig an dieser Stelle, oder
2. es besteht eine lokale histologisch nachweisbare Gewebsminderwertigkeit. Ob es möglich ist diese erhöhte Degeneration durch

experimentelle Anämien zu erreichen, sollte im Tierversuch erprobt werden. Wenn dies gelingen sollte, würde im Experiment auch die erhöhte Anfälligkeit solcher Tonsillen gegenüber Infektionen nachgewiesen und therapeutische Maßnahmen ausgewertet werden können. Als Grundlage für weitere Arbeiten war diese Untersuchung gedacht.

Methoden der Anämieerzeugung.

Zahlreiche Tierversuche sind bisher zur Erzeugung experimenteller Anämien ausgeführt worden. Duesberg (2) hat diese Anämien eingeteilt nach der Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks. Er unterscheidet:

a) Anämien mit gesteigerter Regeneration, das entspricht den Phenylhydrazin-, Pyridin-, Hydroxylamin-, Plasmochin- und Toluylendiaminanämien im Tierversuch;

b) Anämien mit normaler Regeneration, entsprechend den Aderlaßanämien und den Anämien nach intravenöser Injektion von destilliertem Wasser;

c) Anämien mit gestörter Regeneration, Sulfonal-, Blei-, Saponinanämien.

Gottlebe (3) hat versucht, mit Hilfe verschiedener Substanzen (Oelsäure, Colitoxin, Blei, Saponin, Collargol und Trypanblau) Anämien zu erzeugen. Er geht von der Tatsache aus, daß es bisher noch nicht gelungen war, ein dem Morbus Biermer weitgehend ähnliches Krankheitsbild im Tierexperiment nachzuahmen. Das Ergebnis seiner Versuche faßt er dahingehend zusammen, daß lediglich die Saponinanämie ein perniciosaähnliches Blutbild aufweise, allen Anämien aber der Nachteil anhafte, daß sie sich nur kurze Zeit hielten und nach Aussetzen der Injektionen schnell regenerierten. Er gibt nun eine neue Methode an, die die Vorzüge der Saponinanämie (Knochenmarkschädigung) beibehält und bei der nach Ansicht des Verfassers durch Zusatz eines Metallkolloids (Collargol, Elektroferrol) Speicherung im R. E. S. und eine Blockade erreicht werden soll, um die Anämie über Wochen konstant zu erhalten. Gottlebe kommt zu dem Ergebnis, daß diese Methode ein sehr perniciosaähnliches Blutbild und konstante Blutwerte über längere Zeit ergibt, ferner daß sie als Testmethode für die Auswertung von Leberpräparaten geeignet ist.

Diese Angaben sind schon verschiedentlich nachgeprüft und eine Reproduktion der von Gottlebe angegebenen Anämien versucht worden. Die Autoren kommen keineswegs zu einheitlichen

Ergebnissen und zu einer Anerkennung der Gottlebeschen Ausführungen. Mansfeld und Sós (4) haben Kaninchenversuche mit Collargolsaponininjektionen unternommen. Sie bestätigen die Gottlebeschen Ergebnisse, verzichten aber leider darauf, genaue Angaben über ihre Erfahrungen zu machen und erwähnen nur, daß man „durch Injektion kleiner Mengen Saponin und Collargol, — wodurch zwei Hauptsymptome der perniciösen Anämie die Hämolyse und die Reticulocytensperre des Knochenmarks nachgeahmt werden — in 2-3 Wochen eine Anämie gewünschten Grades erhält, welche nach Aussetzungen der Injektionen viele Wochen ziemlich konstant bleibt".

Weitere Angaben liegen aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tartu (Estland) vor und zwar teilen Schales und Reimer (5) u. a. Erfahrungen über die Collargolsaponinanämie mit. Diese Autoren kommen zu dem Ergebnis, daß es zwar nach den Gottlebeschen Angaben gelingt, eine Anämie hervorzurufen, diese sich aber nach Aufhören der Injektionen bis zur völligen Regeneration bessert. Durch neue Injektionen bei den gleichen Tieren wird eine zweite Senkung der Erythrocytenzahl ausgelöst; jedoch auch diese ist nur vorübergehend, und innerhalb von ca. 4 Wochen hat die Zahl der roten Blutkörperchen einen Wert erreicht, der höher liegt als zu Beginn der Behandlung. Abschließend wird die Möglichkeit erwogen, ob die widerspruchsvollen Ergebnisse durch Rassenunterschieide der Kaninchen bedingt sein könnten. Schales und Reimer bestätigen also die Gottlebeschen Befunde nicht.

Methodik.

Hinsichtlich der Anordnung unserer Versuche lehnten wir uns an die Angaben von Gottlebe an. Wir nahmen zu unseren Versuchen Kaninchen, die sich nach übereinstimmenden Angaben in der Literatur besonders zur Anämieerzeugung eignen.

Alle 13 Tiere bekamen während der Versuche gleichmäßiges Futter, das in der Hauptsache aus Rüben bestand. Vor und während der Behandlung wurden die Tiere gewogen, das Ausgangsgewicht lag zwischen 1,8 und 3,1 kg. Zur Untersuchung entnahmen wir Blut aus der ungestauten Ohrvene.

Die Hämoglobinbestimmung wurde nach Sahli ausgeführt, Erythrocyten und Leukocyten in der Thoma-Zeisschen Kammer ausgezählt. Zur Auszählung und Differenzierung der weißen Blutkörperchen wurden Ausstriche angefertigt und nach Giemsa gefärbt. Die Zahl der Thrombocyten wurde nach Fonio bestimmt.

Sämtliche Lösungen wurden den Tieren intravenös verabfolgt, die Dosen pro kg Tier berechnet. Bei der Saponinanämie gaben wir in Uebereinstimmung mit Gottlebe und anderen Untersuchern [Ucko (6), Jastrowitz und Neidhardt (7), Paschkis und Taylor (8)] als Anfangsdosis 0,5 mg/kg. Später gingen auch wir mit unseren Dosen in die Höhe, doch überschritten wir nicht 0,66 mg/kg, während Jastrowitz und Neidhargt 0,8 mg/kg gaben und die Amerikaner von $^1/_2$-1 mg/kg ihren Ausgang nahmen und bis zu 5 mg/kg steigerten. Verwendet wurde von uns Saponinum purum album (Merck). Wie Gottlebe und Schales injizierten wir den anderen Tieren zuerst Kombinationen, die aus einer $^1/_2$%igen Saponin- und einer 0,06%igen Collargollösung bestanden. Stets wurde mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

Zu den Injektionen verwendeten wir Saponinum purum album (Merck) und Collargol von „Heyden".

Versuchsergebnisse.

Vor Beginn der Injektionen wurden die Tiere 3-4 mal untersucht, um einen möglichst genauen Ausgangswert zu erhalten. Da die Blutmorphologie des normalen Kaninchens großen Schwankungen unterworfen ist und gerade auch über den Blutstatus des normalen Kaninchens in der Literatur oft widersprechende Angaben gemacht werden, wollen wir unsere Ergebnisse mitteilen. In der Literatur finden sich genaue Angaben von Klieneberger (9) und Vedder (10). Doch stützen sich Klienebergers Angaben nur auf Untersuchungen von 10 Kaninchen, während Vedder 100 und mehr Untersuchungsergebnisse publizieren kann. Unsere Ergebnisse umfassen die Zahl von 13 Tieren.

In nachstehender Tabelle sind die Werte von Klieneberger, Vedder und von uns zusammengefaßt.

	Erythrocyten in Mill.	Hämoglobin	Leukocyten	Thrombocyten	Färbeindex
Klieneberger .	4,33—6,38	63—89% Sahli	3450—12650	126000—250000	0,67—0,89
Vedder . .	2,74—8,52	59—115 Leitz	2350—27600	—	0,45—1,20
unsere Ergebnisse	4,10—5,60	60—79% Sahli	4200—10400	206000—387000	0,60—0,87

Bei den Ausstrichpräparaten fällt schon, wie alle bestätigen, beim normalen Tier eine Anisozytose auf. Bei den kernhaltigen Blutkörperchen überwogen bei uns ausnahmslos die Lymphocyten (bis zu 75 %, kleine und große L. zusammen), den Hauptteil des Restes machten die Pseudoeosinophilen aus.

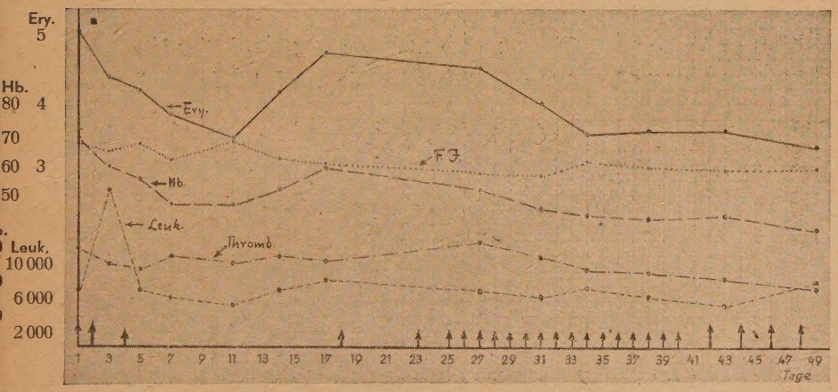
Änderungen nach der Injektion von Saponin.

Bei Beginn der Behandlung betrug das Durchschnittsgewicht der Tiere 2,0 kg. Unsere Tiere bekamen als Anfangsdosis an den ersten beiden Tagen 0,66 mg/kg und am 4. Tage 1 Injektion von 0,5 mg/kg. Die Wirkung dieser kurzen Injektionen wurden nun in Blutbildern, die alle 2-3 Tage angefertigt wurden, kontrolliert. Da die Tiere auf diese Saponingaben sehr einheitlich reagierten, verzichten wir auf die Besprechung der einzelnen Tiere. Wie die Tabellen 1-5 und Abbildung 1 zeigen, reichen schon diese wenigen

Abbildung 1:

Kaninchen bei Saponinbehandlung

(Durchschnittswerte)



Zeichenerklärung:

——— = Ery. = Erythrocyten
..... = F. I. = Färbeindex
— — = Hb. = Hämoglobin
— · — = Thromb. = Thrombocyten
– – – = Leuk. = Leukocyten
Kleiner Pfeil = 0,5 mg/kg Sap.
Großer Pfeil = 0,66 mg/kg Sap.

Injektionen vollkommen aus, um eine ziemlich starke Anämie zu erzielen. Nach Aussetzen der Injektionen sanken das Hämoglobin, Erythrocyten und Leukocyten weiter ab. So sanken beispielsweise die Erythrocytenwerte im Durchschnitt nach den ersten beiden

Injektionen um $^1/_2$ Million und erreichten am 11. Tage den tiefsten Punkt, der mit rund 2 Millionen tiefer als der Ausgangswert lag und sich um die kritische 3 Millionengrenze bewegte. Dann stiegen die roten Blutkörperchen wieder an, und schon eine Woche darauf näherten sie sich wieder ihren Ausgangswerten (Tabelle 1). Analog

Tabelle 1

Verhalten der Erythrocytenwerte bei Saponinbehandlung.

Dosis und Injektionen s. Abb. 1.

(Ery. in Mill.)

Tier	Tage												
	1	3	5	7	11	14	17	27	31	34	38	43	49
1	5,0	4,9	4,6	4,0	4,1	4,9	5,1	5,1	4,4	3,4	3,5	3,8	3,6
2	5,2	4,6	4,2	3,9	3,3	4,5	5,2	5,2	4,1	4,2	4,2	4,2	3,5
3	5,0	4,3	4,3	3,7	3,4	3,4	4,3	3,9	3,9	3,3	3,6	3,2	3,3
4	5,2	3,9	3,8	3,6	3,1	4,0	4,8	4,4	3,7	3,3	3,2	3,5	2,9
Durchschnittswert	5,1	4,4	4,2	3,8	3,4	4,2	4,8	4,6	4,0	3,5	3,6	3,6	3,3

Tabelle 2

Verhalten des Hämoglobins bei Saponinbehandlung.

Dosis und Injektionen s. Abb. 1.

(Hb in % Sahli).

Tier	Tage												
	1	3	5	7	11	14	17	27	31	34	38	43	49
1	70	66	64	50	50	65	65	60	45	44	45	45	43
2	70	61	56	48	50	54	60	50	50	47	44	48	42
3	69	59	55	47	45	45	61	50	45	40	40	40	36
4	65	50	48	43	43	45	50	50	42	43	42	39	35
Durchschnittswert	68	59	55	47	47	52	59	52	45	43	42	43	39

dieser Entwicklung war das Verhalten des Hämoglobins. Am 7. Tage war das Hämoglobin schon um über 20 % gesunken, hielt sich auf dieser Höhe bis zum 11. Tage, stieg von da konstant an und erreichte etwa die früheren Werte (Tabelle 2). Während sich die Thrombocytenwerte (Tabelle 4) nur relativ wenig änderten und

Tabelle 3

Verhalten der Leukocyten bei Saponinbehandlung.

Dosis und Injektionen s. Abb. 1.

(Leuk. in 1000).

Tier	Tage												
	1	3	5	7	11	14	17	27	31	34	38	43	49
1	10,0	22,2	8,5	6,6	6,8	10,5	9,0	8,8	4,0	7,2	5,6	6,4	7,8
2	5,0	8,2	5,0	4,4	3,6	5,6	5,0	6,2	5,8	6,0	4,6	4,4	4,6
3	5,4	11,4	7,6	6,6	4,8	7,0	12,2	7,2	9,0	9,4	7,6	7,8	8,2
4	10,0	40,0	10,0	7,2	7,6	8,0	8,4	8,0	6,4	9,0	8,0	4,0	12,0
Durchschnittswert	7,6	20,4	7,7	6,2	5,7	7,7	8,6	7,5	6,3	7,9	6,4	5,6	8,1

Tabelle 4

Verhalten der Thrombocyten bei Saponinbehandlung.

Dosis und Injektionen s. Abb. 1.

(Thromboc. in 100 000).

Tier	Tage												
	1	3	5	7	11	14	17	27	31	34	38	43	49
1	350	285	257	352	369	394	300	306	254	220	218	236	192
2	245	230	224	206	152	270	253	416	322	280	292	250	200
3	330	269	249	318	278	238	249	312	326	288	220	222	208
4	387	290	288	315	310	280	315	326	272	250	266	206	178
Durchschnittswert	328	268	254	297	277	295	279	340	293	259	249	228	194

auch der Färbeindex (Tabelle 5) sich annähernd hielt, zeigten die Leukocyten (Tabelle 3) eine Veränderung, die sich übereinstimmend bei allen Tieren ergab. Nach den ersten beiden Injektionen stiegen sie rasch an und erreichten im Durchschnitt einen Wert, der über 20 000 lag, bei einem der Tiere sogar 40 000. Ebenso schnell sanken sie wieder auf normale und subnormale Werte. Der Blutausstrich zeigte eine Zunahme der Pseudoeosinophilen auf Kosten der Lymphocyten und eine erhebliche Aniso- und Poikilocytose. Die Polychromasie war wenig ausgeprägt. Da uns aber an der Erzielung einer länger währenden Anämie lag, wurde erneut mit den Injektionen begonnen und zwar bekamen die Tiere auf längere Zeit 0,5 mg/kg (Versuchsanordnung s. Abb. 1). Es entwickelte sich nur langsam trotz täglicher Applizierungen eine Anämie. In der Stärke erreichte diese zweite Anämie ungefähr den Grad der vorhergehenden. Erythrocyten und Hämoglobin sanken auf die gleichen, zum Teil auf niedere Werte, desgleichen der Färbeindex. Die Leukocyten schwankten nur wenig um den Ausgangswert, die anfangs beobachtete Leukocytose blieb aus. Als trotz täglicher Saponingaben die Werte nicht weiter fielen, steigerten wir die Dosen. In zweitägigem Abstand injizierten wir wieder 0,66 mg/kg. Diese höheren Dosierungen brachten einen erneuten Tiefstand. Die Thrombocytenabnahme überschritt kaum die Grenze der Norm, im weißen Blutbild konnte eine geringe Lymphocytose gefunden wurden.

Tabelle 5

Verhalten des Färbeindex bei Saponinbehandlung.

Dosis und Injektionen s. Abb. 1.

Tier	Tage												
	1	3	5	7	11	14	17	27	31	34	38	43	49
1	0,70	0,58	0,69	0,62	0,60	0,66	0,63	0,59	0,51	0,64	0,64	0,59	0,59
2	0,70	0,66	0,68	0,60	0,75	0,60	0,57	0,49	0,60	0,57	0,53	0,57	0,60
3	0,68	0,68	0,64	0,63	0,66	0,66	0,70	0,64	0,58	0,61	0,55	0,62	0,54
4	0,62	0,64	0,63	0,59	0,69	0,56	0,52	0,56	0,56	0,65	0,65	0,55	0,60
Durchschnittswert	0,67	0,64	0,66	0,61	0,67	0,62	0,60	0,57	0,56	0,61	0,59	0,58	0,58

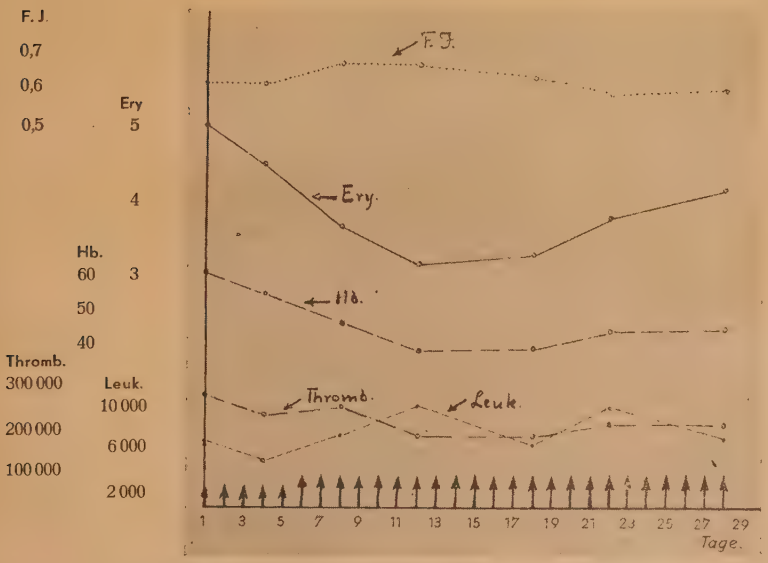
Änderungen nach der Injektion von Saponin-Collargol.

Bei diesen Versuchen wurden die Tiere zu wesentlich verschiedenen Zeiten und mit verschiedenen Dosen gespritzt. Wir können daher nicht alle Ergebnisse vereinigen und einen Durchschnittswert errechnen. In den nachstehenden Ausführungen sind zunächst in den Tabellen 6-10 und Abbildung 2 die Werte für 3 einheitlich behandelte Tiere zusammengefaßt. Danach soll an Hand der Abbildung 3 und einiger kurzer Protokollauszüge die an weiteren 6 Tieren erhobenen Befunde dargestellt werden.

Abbildung 2:

Kaninchen bei Saponin-Collargolbehandlung

(Durchschnittswerte)



Kleiner Pfeil = 0,5 mg/kg Sap. + 0,3 mg/kg Coll.
Großer Pfeil = 0,75 mg/kg Sap. + 0,45 mg/kg Coll.

Die 3 Tiere wurden täglich gespritzt, und zwar wurde mit 0,5 mg/kg Saponin und 0,3 mg/kg Collargol begonnen, nach 5 Tagen aber die Dosis auf 0,75 mg pro kg Sap. und 0,45 mg/kg Coll. erhöht. Unter der Wirkung der Injektionen verringerte sich

die Zahl der Erythrocyten innerhalb von 12 Tagen um rund 40 % im Durchschnitt, hielt sich in den nächsten Tagen um die 3 Millionengrenze, stieg dann aber bei allen Tieren trotz täglicher Injektionen an.

Ein ähnliches Bild ergab sich beim Hämoglobin, (s. Tabelle 7), während die Leukocytenzahl nur in den ersten Tagen um ein

Tabelle 6

Verhalten der Erythrocytenwerte bei Saponin-Collargolbehandlung.

Dosis: 1) 0,5 mg/kg Sap. 0,3 mg/kg Coll.
2) 0,75 mg/kg Sap. 0,45 mg/kg Coll.
Injektionen s. Abb. 2.
(Ery. in Mill.).

Tier	Tage								
	1	4	8	12	18	22	28	35	38
1	5,1	4,7	4,1	3,4	3,6	3,3	3,7	—	—
2	5,0	4,8	3,9	3,4	3,4	4,1	4,4	2,7	—
3	5,1	4,2	3,3	2,9	3,1	4,2	4,5	3,7	4,6
Durchschnittswert	5,0	4,5	3,7	3,2	3,3	3,8	4,2	—	—

Tabelle 7

Verhalten des Hämoglobins bei Saponin-Collargolbehandlung.

Dosis und Injektionen s. Tab. 6.
(Hb in % Sahli).

Tier	Tage								
	1	4	8	12	18	22	28	35	38
1	60	54	47	41	37	39	45	—	—
2	65	59	52	40	44	53	51	38	—
3	63	55	45	44	46	47	46	43	64
Durchschnittswert	62	56	48	41	42	46	47	—	—

Geringes sank, nach 4 Tagen aber anstieg und dann konstant etwas über der Norm lag (s. Tabelle 8). Die Thrombocyten fielen in den ersten 12 Tagen von 298 000 auf 188 000 im Durchschnitt, doch war hier der Anstieg nicht so deutlich ausgeprägt (s. Tabelle 9). Der Färbeindex ging anfangs etwas in die Höhe, fiel aber dann unter den Ausgangswert (s. Tabelle 10). Im Differentialblutbild konnte eine wesentliche Verschiebung zugunsten der Lymphocyten

Tabelle 8

Verhalten der Leukocyten bei Saponin-Collargolbehandlung.

Dosis und Injektionen s. Tab. 6.

(Leuk. in 1000).

Tier	Tage								
	1	4	8	12	18	22	28	35	38
1	6,5	4,4	12,0	18,0	8,2	11,2	10,0	—	—
2	6,4	5,6	6,2	6,4	4,4	7,2	5,0	10,7	—
3	6,8	5,0	5,4	7,4	6,8	12,6	6,4	7,6	21,0
Durchschnittswert	6,5	5,0	7,8	10,6	6,4	10,3	7,1	—	—

Tabelle 9

Verhalten der Thrombocyten bei Saponin-Collargolbehandlung.

Dosis und Injektionen s. Tab. 6.

(Thromboc. in 100 000).

Tier	Tage								
	1	4	8	12	18	22	28	32	38
1	322	268	208	188	176	152	168	—	—
2	298	280	246	222	210	264	222	192	—
3	274	280	234	154	174	244	264	250	384
Durchschnittswert	298	242	262	188	186	220	218	—	—

festgestellt werden. Die täglichen Vergiftungen waren auf die Dauer mit dem Leben der Tiere nicht vereinbar; sie starben alle ungefähr nach einem Monat.

Im Gegensatz zur reinen Saponinanämie fanden wir bei diesen Tieren, daß trotz zahlreicher Injektionen sich die Zahl der Erythrocyten nach einem erreichten Tiefstand ständig besserte. Der Anstieg des Hämoglobins war nur gering, Thrombocyten- und Färbeindex-

Tabelle 10

Verhalten des Färbeindex bei Saponin-Collargolbehandlung.

Dosis und Injektionen s. Tab. 6.

Tier	Tage								
	1	4	8	12	18	22	28	35	38
1	0,59	0,57	0,57	0,60	0,51	0,59	0,60	--	—
2	0,65	0,61	0,66	0,58	0,64	0,64	0,57	0,70	—
3	0,60	0,65	0,68	0,75	0,74	0,55	0,51	0,58	0,76
Durchschnittswert	0,61	0,61	0,67	0,67	0,63	0,59	0,56	—	—

verlauf glichen sich ungefähr, dagegen stand dem schnellen Anstieg der Leukocyten bei Saponininjektionen ein unterschiedliches Verhalten bei Saponin-Collargol gegenüber. Bei wenigen Tieren setzte der Anstieg akut ein, bei der größeren Zahl kam es erst nach Ablauf einer Woche zu einer deutlichen Leukocytose.

Einzeltiere.

Kaninchen 1. Das Gewicht des Tieres betrug 2,1 kg. Nach 4fachem Vorversuch wurde 3 mal 1,19 mg/kg Sap. und 0,71 mg/kg Coll. injiziert. 12 Stunden nach der 3. Injektion war das Tier tot.

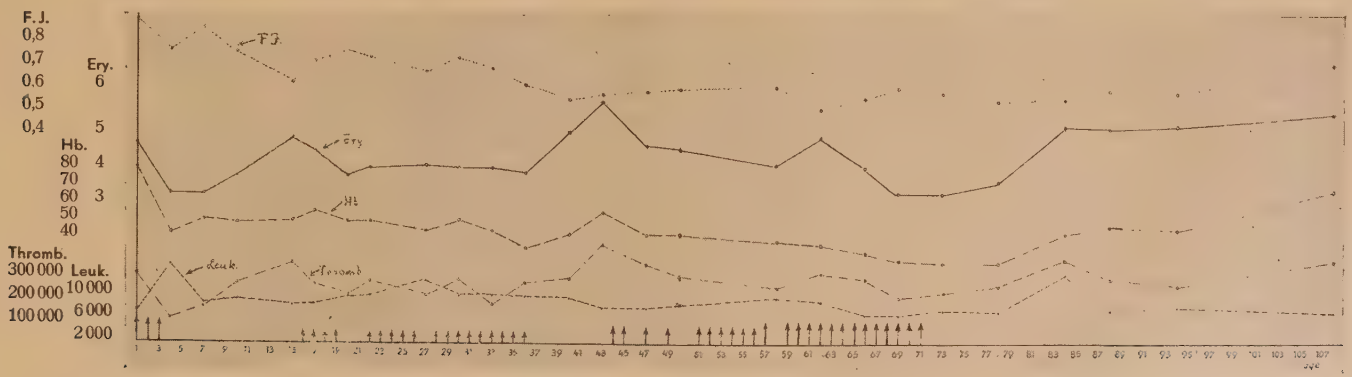
Kaninchen 3. Gewicht 2,5 kg. Die Dosis betrug bei diesem Tier 1,0 mg/kg Sap. und 0,6 mg/kg Coll. Einen Tag nach der letzten Injektion wurde das erste Mal Blut entnommen. Der Hämoglobingehalt war durch diese 3 Injektionen von 78 auf 42, also um 36 %, gesunken. Die Erythrocyten fielen von 4,5 auf 3,0 Mill., die Leukocyten stiegen von 5600 auf 14500, also auch hier ein

primärer Anstieg der Leukocyten, wie es bei den reinen Saponintieren und bei allen Saponin-Collargoltieren festgestellt werden konnte. Den rapidesten Fall hatten die Thrombocyten aufzuweisen, von 325 000 auf 60 000, den niedrigsten Wert, den wir je auszählen konnten. 3 Tage darauf erhielten wir folgende Werte: 38 % Hb, 3,0 Mill. Ery., 4200 Leuk., 140 000 Thromboc. Der Hb-Gehalt war also um ein Geringes weiter gesunken, die Zahl der roten Blutkörperchen blieb auf der gleichen Höhe, die Leukocyten waren auf einen subnormalen Wert zurückgegangen, die Thrombocyten stiegen etwas. Im Ausstrich war eine Lymphocytose bemerkenswert: von 64 % (große und kleine L.) auf 85 %. Ohne daß eine weitere Injektion verabfolgt wurde, ging das Tier am 8. Tage unter den Symptomen einer hochgradigen Kachexie ein.

Kaninchen 2. (s. Abbildung 3). Das Gewicht des normalen Tieres betrug 3,1 kg. Dieses Tier erhielt 3 Injektionen von 0,81 mg/kg Sap. und 0,48 mg/kg Coll. Nach den Erfahrungen mit den anderen beiden Tieren ließen wir es sich erst wieder einmal erholen. Die Erythrocyten, Leukocyten und Thrombocyten hatten nach 14 Tagen annähernd ihre normalen Werte wieder erreicht, dagegen hielt das Hämoglobin mit diesem Regenerationstempo nicht Schritt. Da das Tier aber auch körperlich einen durchaus befriedigenden Eindruck machte, wurde mit neuen Injektionen begonnen und zwar 0,5 mg/kg Sap. und 0,3 mg/kg Coll. Die Anämie setzte zwar jetzt langsamer ein, war aber doch noch gut ausgeprägt. Nach Gottlebes Angaben wurde die Zahl der Erythrocyten durch weitere Injektionen über 16 Tage hindurch teils um, teils unter der 4 Mill. Grenze gehalten. Als dann aufgehört wurde, setzte eine stetige Regeneration ein, wobei, die Erythrocyten Werte erreichten, die weit über der Norm lagen. (Normal 4,6 Mill., regen. 5,5 Mill.). Da wir aber zu unseren Versuchen eine Anämie von längerer Dauer benötigten, wurde noch einmal von neuem injiziert, wobei wir zuerst eine Zwischendosis (0,75 mg pro kg Sap. und 0,45 mg/kg Coll.) nahmen, später aber auf die Ausgangsdosis zurückgriffen, die jetzt gut vertragen wurde. Innerhalb von knapp einem Monat bekam das Tier 24 neue Injektionen. Die Erythrocyten sanken jetzt unter der Wirkung dieser anfangs zu hohen Dosen verhältnismäßig langsam, desgleichen das Hämoglobin und die Thrombocyten, während die Zahl der Leukocyten wesentlichen Schwankungen nicht unterworfen war. Nach diesem erneuten Tiefstand setzte unaufhaltsam — bei demselben Tier also zum dritten Male — die Besserung ein, die nach 36 Tagen mit annähernd normalen Werten abgeschlossen war.

Abbildung 3:

Kaninchen 2 bei Saponin-Collargolbehandlung



Kleiner Pfeil = 0,50 mg/kg Sap. + 0,30 mg/kg Coll.
Mittlerer „ = 0,75 mg/kg Sap. + 0,45 mg/kg Coll.
Großer „ = 0,81 mg/kg Sap. + 0,48 mg/kg Coll.

Kaninchen 4. Dieses Tier wog 1,9 kg. Es erhielt anfangs in 2tägigem Abstand 0,5 mg/kg Sap. und 0,3 mg/kg Coll.; Nach den ersten 7 Injektionen wurde dann 14 Tage hindurch täglich diese Dosis verabfolgt. Der Anämieverlauf war folgender: Die Erythrocyten fielen, geringe Anstiege ausgenommen, innerhalb von 12 Tagen von 5,2 auf 3,9 Mill. Während weiterer 19 Tage wurden sie in der Nähe dieser Zahlen gehalten. Das Bild des Hb-Verlaufs deckt sich fast ganz mit dem der Ery.-Werte, von 74 % auf 40 %. Der Färbeindex ging von 0,72 auf 0,51 herunter, die Thrombocyten wurden auf die Hälfte reduziert, bei den Leukocyten erfolgte nach 7 Tagen ein deutlicher Anstieg, dann blieben sie aber annähernd normal. Die Differenzen im weißen Blutbild waren hier unwesentlich, deutlich war eine Aniso-, Poikilocytose und Polychromasie. Nachdem mit den Injektionen aufgehört wurde, trat auch bei diesem Tier eine rasche Regeneration ein. Innerhalb von 7 Tagen war die Zahl der Erythrocyten um rund 2 Mill. gestiegen und lag um 600 000 über dem Ausgangswert. Beim Hämoglobin trat nur eine Besserung um 19 % ein, während die Zahl der Thrombocyten gleichfalls über dem Ausgangswert lag. Färbeindex, Leukocyten und Differentialblutbild zeigten nichts besonderes.

Kaninchen 6. Gewicht des Tieres 1,9 kg. Das Tier erhielt dieselben Mengen und Konzentrationen wie Kaninchen 4. Es reagierte auf die Spritzen etwas anders und zwar setzte der Abfall der Erythrocyten nur ganz allmählich ein, innerhalb von 20 Tagen um nur 1 Mill. Das Hämoglobin sank um 25 %, die Leukocyten stiegen vom 7. auf den 10. Tag um 8600 und hielten sich zwischen 11 800 und 14 000 (normal 5400) über 7 Tage. Durch die täglichen neuen Injektionen wurde aber ein schnellerer Fall ausgelöst. Am 34. Tage ergaben sich folgende Werte: Ery. 3,0 Mill., Hb. 32 %, Leuk. 10 200, Thromboc. 152 000, 42 % Lymphocyten und 54 % Pseudoeosinophile. Auch dieses Tier erholte sich nach 7 Tagen: Ery. 4,5 Mill., Hb 50 %. Drei neue Injektionen von 0,75 mg/kg Sap. und 0,45 mg/kg Coll. lösten eine neue Anämie aus, die sich über 22 Tage hielt. Die letzten Werte waren: 3,7 Mill. Ery.; 36 % Hb; 6200 Leuk. und 254 000 Thromboc.

Prämortale Veränderungen.

Bei dreien der Tiere kam es durch die Saponin-Collargolgaben zu eigenartigen Veränderungen die kurz vor dem Exitus auftraten.

Kaninchen 5. Auf die ersten 7 Injektionen während 13 Tage — es enthielt dieselben Dosen wie Kaninchen 4 und Kaninchen 6 — trat kein deutlicher Abfall der Werte ein, die Erythrocyten ver-

ringerten sich um 400 000, der Hb-Gehalt um 15 %. Durch weitere tägliche Injektionen kam es zu einem überraschenden Anstieg, die Zahlen gaben folgendes Bild:

Normal: Hb 72; Ery. 5,4; Leuk. 5200, Thromboc. 282 000
vor dem Tode: Hb 86; Ery. 8,3; Leuk. 13 500; Thromboc. 511 000

Normal: F. I. 0,68; Ly. 56 %; Ps. 40 %; Mo. 3 %; Ueberggf. 1 %
vor dem Tode: F. I. 0,51, Ly. 18 %; Ps. 82 %.

Kaninchen 4. Nachdem sich dieses Tier einigermaßen wieder erholt hatte, wurde von neuem mit einer höheren Dosis injiziert (0,75 mg/kg Sap. und 0,45 mg pro kg Coll.). Ein ähnliches Bild, wie eben geschildert, ergab sich auch hier. Durch 6 neue Injektionen stiegen die Erythrocyten von 5,8 auf 8,2 Mill., Hb von 59 auf 75 %. Leukocyten und Thrombocyten lagen auch erheblich über der Norm und auch hier trat eine Verschiebung des Blutbildes zugunsten der Pseudoeosinophilen auf. Die Tiere lagen stark abgemagert auf der Seite und verweigerten jede Nahrung.

Kaninchen 13. Der Anämieverlauf bei diesem Tier ist aus den Tabellen 6-10 (Tier 3) zu ersehen. Unter der Wirkung der täglichen Injektionen kam es auch bei diesem Tier zu einem Anstieg, der dieses Mal bei den Erythrocyten nicht so deutlich ausgeprägt war, dafür aber bei den anderen Bestimmungen um so klarer. Innerhalb dreier Tage stieg das Hb um 21 % und lag damit etwas über dem Ausgangswert, die Zahl der weißen Blutkörperchen stieg um das Dreifache, Färbeindex und Thrombocyten lagen ebenfalls weit über den ursprünglichen Werten. Die letzte Blutentnahme wurde wenige Stunden vor dem Exitus gemacht.

Befunde an den Tonsillen.

Nach dem Tode wurden die Tiere seziert, wobei sich keine pathologischen Veränderungen ergaben. Die herausgenommenen Tonsillen wurden dann in Paraffin eingebettet und mit Hämatoxilin-Eosin gefärbt. Bei der Durchsicht der Präparate wurde besonders auf das Aussehen des Kryptenepithels geachtet; bei 11 von 12 untersuchten Tieren wurden wesentliche Veränderungen nicht festgestellt. Bei einem Tier — es handelt sich um das Tier Kaninchen 2, Abbildung 3 — sind deutliche Entzündungserscheinungen zu sehen. Beide Tonsillen wurden untersucht. In der Krypte

der einen Tonsille ist der Pflasterepithelüberzug an zahlreichen Stellen so ausgedehnt von Lymphocyten durchsetzt, daß er nur mit Mühe als reticularisiertes Epithel bezeichnet werden kann. In der subepithelialen Schicht sind zahlreiche segmentierte Leukocyten. Ein ähnliches Bild weist die andere Tonsille auf, dort ist außerdem das reticularisierte Epithel an 2 Stellen pilzförmig vorgewuchert.

Besprechung.

Bei unseren Versuchen über die Saponinanämie stellten wir fest, daß sich bei allen Tieren eine Anämie entwickelt. 0,5 mg/kg Saponin reichen als Anfangsdosis gut aus, nach der Erholung der Tiere aber mußte nicht nur die Zahl der Injektionen wesentlich erhöht, sondern auch die Dosis gesteigert werden. Wie uns unsere Versuche gezeigt haben, genügt es zum Halten einer deutlichen Anämie die Dosen nicht übermäßig zu vergrößern, bei langdauernden Versuchen können die Tiere durch Injektionen unter Kontrolle des Blutbildes ausreichend lange Zeit am Leben erhalten werden. Wie Ucko konnten auch wir eine vorübergehende Leukocytose und eine sich langsam entwickelnde Leukopenie beobachten. Diese Ergebnisse stimmen gut mit den Mitteilungen anderer Untersucher überein (Ucko, Jastrowitz, Gottlebe).

Nach den Angaben von Gottlebe ist es auch uns gelungen, durch eine Mischung von Saponin und Collargol bei Kaninchen eine Anämie hervorzurufen; jedoch sind die Ergebnisse durchaus nicht so einheitlich wie bei der reinen Saponinanämie. Nach unseren Erfahrungen sind die Gottlebe'schen Dosen von 0,8 mg/kg Sap. und 0,48 mg/kg Coll. als Anfangsdosen zu hoch, 0,5 mg/kg Sap. und 0,3 mg/kg Coll. haben sich bei uns als geeignet erwiesen. Später muß allerdings mit den Dosen in die Höhe gegangen werden, wobei die Injektionen unter dauernder Kontrolle des Blutbildes zu verabfolgen sind. Die entscheidende Rolle, die der Zusatz des Metallkolloids spielen sollte, konnten wir nicht bestätigen, denn, trotzdem wir uns genau an Gottlebes Angaben hielten, blieb bei unseren Tieren mit einer Ausnahme die Anämie nicht länger bestehen als die reine Saponinanämie, ja es setzte sogar teilweise eine übermäßige Regeneration ein. Unsere Ergebnisse widersprechen also den Mitteilungen von Gottlebe und Mansfeld, stimmen aber voll und ganz mit den Ergebnissen von Schales und Reimer überein. Uebrigens traten trotz zahlreicher Injektionen nur bei einem Tier Entzündungserscheinungen am Ohr auf

Eigenartig waren, wie beschrieben, die praemortalen Veränderungen bei einigen Tieren. Da die außergewöhnliche Vermeh-

rung alle Blutbestandteile betraf, möchten wir zu der Annahme neigen, daß es sich um eine Kollapserscheinung handelt und die Veränderung in einem Austritt von Plasma ins Gewebe besteht, daß also die Vermehrung nur eine relative, durch Eindickung des Blutes hervorgerufene, ist. Erhärtend für diese Annahme kann angeführt werden, daß die Blutentnahme nur schwer durchzuführen war.

Die histologische Untersuchung zeigte, wie erwähnt, nur bei einem der Tiere einwandfreie Entzündungserscheinungen. Da es sich bei diesem Tier um dasjenige handelt, was mit Abstand am längsten von allem im Versuch war, so ist die größte Wahrscheinlichkeit die, daß Veränderungen erst bei sehr langer Versuchsdauer auftreten werden. Dies könnte ebenso den negativen Ausfall der anderen Untersuchungen erklären, wie eine Stütze für die einleitend geäußerten klinischen Beobachtungen sein, da es sich bei den menschlichen Anämien überwiegend um chronische Formen handelt, die sich oft nicht nur über einen Zeitraum von Monaten, sondern auch von Jahren erstrecken und die in diesem Tierversuch nur mikroskopisch einwandfrei beobachteten Veränderungen auch mit der Zeit zu makroskopischen Erscheinungen führen werden.

Zusammenfassung.

1. Es wurde bei Kaninchen durch intravenöse Injektionen von 0,5 bzw. 0,75 mg/kg Saponin eine Anämie erzeugt. Die Anämie ist nach Aussetzen der Injektionen reversibel.

2. Durch intravenöse Injektionen von Saponin und Collargol in verschiedenen Dosen wurde ebenfalls eine Anämie hervorgerufen; auch diese Anämie bessert sich innerhalb kurzer Zeit und kann nach unseren Ergebnissen nicht als Testmethode für Leberpräparate verwendet werden.

3. Bei einem Teil der Tiere traten einige Stunden vor dem Exitus Veränderungen auf, die in einer starken Vermehrung der Erythrocyten, der Leuko- und Thrombocyten, des Hämoglobins und einer Verschiebung des weißen Blutbildes zugunsten der Pseudoeosinophilen bestanden. Wir deuten diese Veränderungen als Kollapserscheinungen.

4. Bei einem Tier das annähernd 4 Monate im Versuch stand, wurden bei der mikroskopischen Untersuchung der Tonsillen einwandfrei Entzündungserscheinungen beobachtet. Anämien über kürzere Zeit zeigen keine pathologischen Veränderungen an den Tonsillen (12 Tiere).

An dieser Stelle danke ich nochmals Herrn Professor Dr. Jung für die frdl. Ueberlassung des Themas und Herrn Professor Dr. Eichler, Doz. Dr. Vollmer und Dr. Hindemith für Ratschläge und aktive Hilfe.

Literaturverzeichnis.

1. Jung: Die Indikationsstellung zur Tonsillektomie 1932.
2. Duesberg: Med. Welt 1931, Nr. 20, 713.
3. Gottlebe: Arch. exp. Path. u. Pharm. 180, 354, (1936).
4. Mansfeld u. Sós: Klin. Wschr. 1938, Nr. 11, 386.
5. Schales u. Reimer: Arch. exp. Path. u. Pharm. 190, 551, (1938).
6. Ucko: Z. klin. Med. 117, 1.
7. Jastrowitz u. Neidhardt: Z. exp. Med. 75, 538, (1930).
8. Paschkis u. Taylor: Klin. Wschr. 1934, Nr. 43, 1538.
9. Klieneberger: Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere 1927.
10. Vedder: Z. ges. exp. Med. 73, 402, (1930).

Lebenslauf.

Am 12. April 1915 wurde ich, Lothar Müller, als Sohn des Kaufmanns Emil Müller und seiner Ehefrau Käte, geb. Krause, in Nieder-Hermsdorf, Kreis Waldenburg, geboren. Nach Besuch der ev. Volksschulen in Nieder-Hermsdorf und Waldenburg und des humanistischen Gymnasiums zu Waldenburg, legte ich 1935 die Reifeprüfung ab. Nach halbjähriger Arbeitsdienstzeit wandte ich mich dem Studium der Zahnheilkunde in Breslau zu. Nach 3 Semestern bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung und nach weiteren 4 Semestern im Sommer 1939 das zahnärztliche Staatsexamen.

Lothar Müller.